

Origines du vivant : *de la chimie prébiotique à la chimie des systèmes*

Laurent BOITEAU
chercheur CNRS

IBMM – UMR 5247, CNRS, Université de Montpellier, ENSCM

laurent.boiteau@umontpellier.fr



IBMM
Institut des
Biomolécules
Max Mousseron



Enjeux scientifiques

■ Comprendre l'émergence du vivant comme phénomène historique

- ▷ Où, quand, comment ?
- ▷ Terre primitive ou ailleurs

■ Comprendre les fondements physiques de la biologie

- ▷ « *Qu'est-ce que la vie ?* »
 - la biochimie "terrestre" est-elle la seule qui fonctionne ?
 - Pourquoi la biochimie est une chimie du carbone (= une chimie moléculaire)
 - pourquoi les vecteurs d'énergie biochimique sont des phospho-anhydrides (ATP etc)
 - etc

Chimie prébiotique

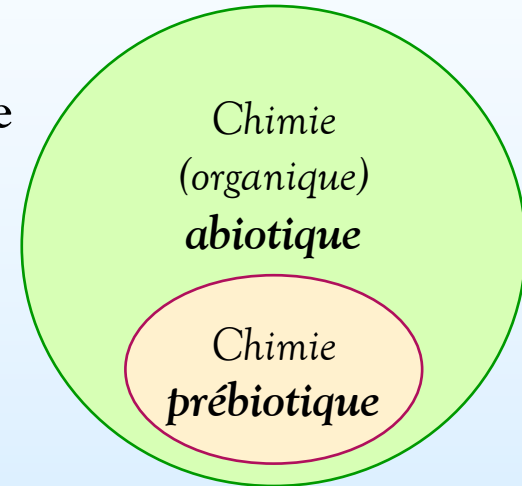
■ Définition : une chimie « d'avant le vivant »

- ▷ implicitement, chimie **organique** {H,C,N,O} (*moléculaire*)
- ▷ implicitement, chimie **abiotique** (“*hors du vivant*”)
- ▷ ...hors du vivant, mais susceptible de mener à son émergence
 - par « évolution chimique »

■ La chimie abiotique n'est pas nécessairement prébiotique

- ▷ cosmo-/astrochimie (nuages de gaz interstellaires)
- ▷ atmosphères de planètes (Titan...)
- ▷ comètes, météorites carbonées...

■ ...Autant de définitions/visions que d'auteurs...



Chimie prébiotique, une vision de chimiste : un programme de synthèse organique « sous conditions »

■ Former des biomolécules sous contraintes expérimentales

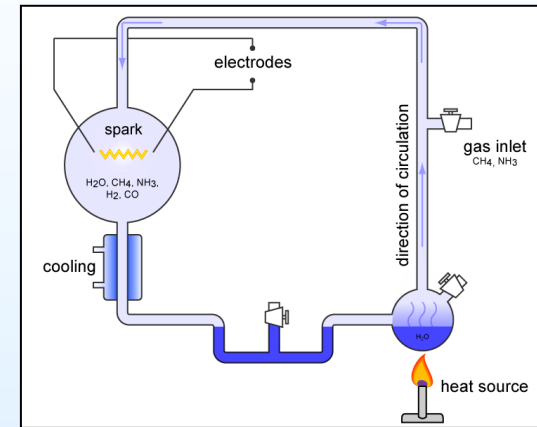
- ▷ conditions physiques : milieu aqueux ou “à sec” ; température, pH, durée...
- ▷ gamme limitée de réactants et d'agents d'activation (disponibles en milieu primitif)

■ 70 ans de recherches expérimentales

- ▷ Acte fondateur : l'expérience Urey-Miller 1953
- ▷ Remettre au goût du jour des “vieilles” réactions
 - Formose, Butlerov, Strecker...
- ▷ Presque tout a été exploré...

■ Et plus loin...

- ▷ Assembler les réactions en scénarios d'évolution chimique
- ▷ Proposer des protométabolismes



Formation des biomolécules à partir des “briques” activées

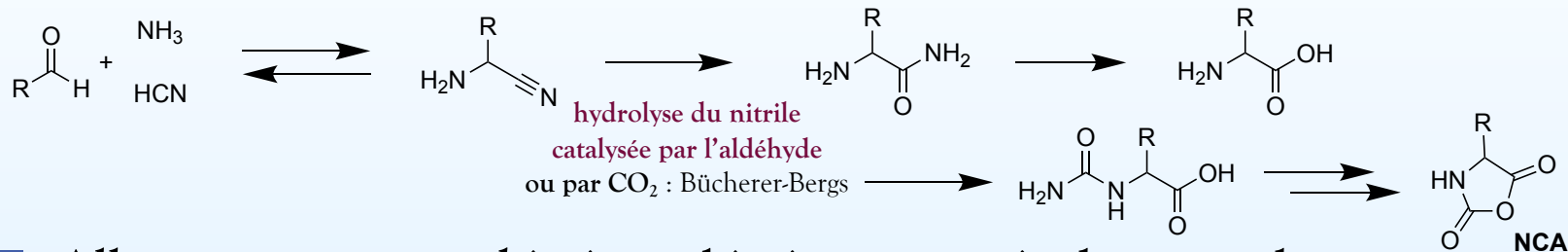
| Inorganique / Organique | Inorganique | | Biomolécules |
|---|---------------------------|---------------|---|
| | H_2PO_4^- | NH_3 | |
| HCHO | | | Sucres (Butlerov, 1861) |
| RCHO | | | Acides α -aminés (Strecker, 1850) |
| HC\equivN | | | « À peu près tout » (Sutherland, 2012 sq) |
| HCC-CN | | | Nucléotides (Sutherland, 2009) |
| H₂N-C\equivN | | | |
| HNCO | | | |
| H₂NCONH₂ | | | Activation du phosphate (Miller, 1964) |

Chimie prébiotique : revisiter des “vieilles réactions”

■ Caractérisation physicochimique complète : réactivité / cinétique

- ▷ mesurer les constantes d'équilibre, de vitesse ; caractériser les intermédiaires
- ▷ un programme fastidieux mais nécessaire...

■ Exemple : les systèmes de Strecker (synthèse d'acides aminés ou dérivés)

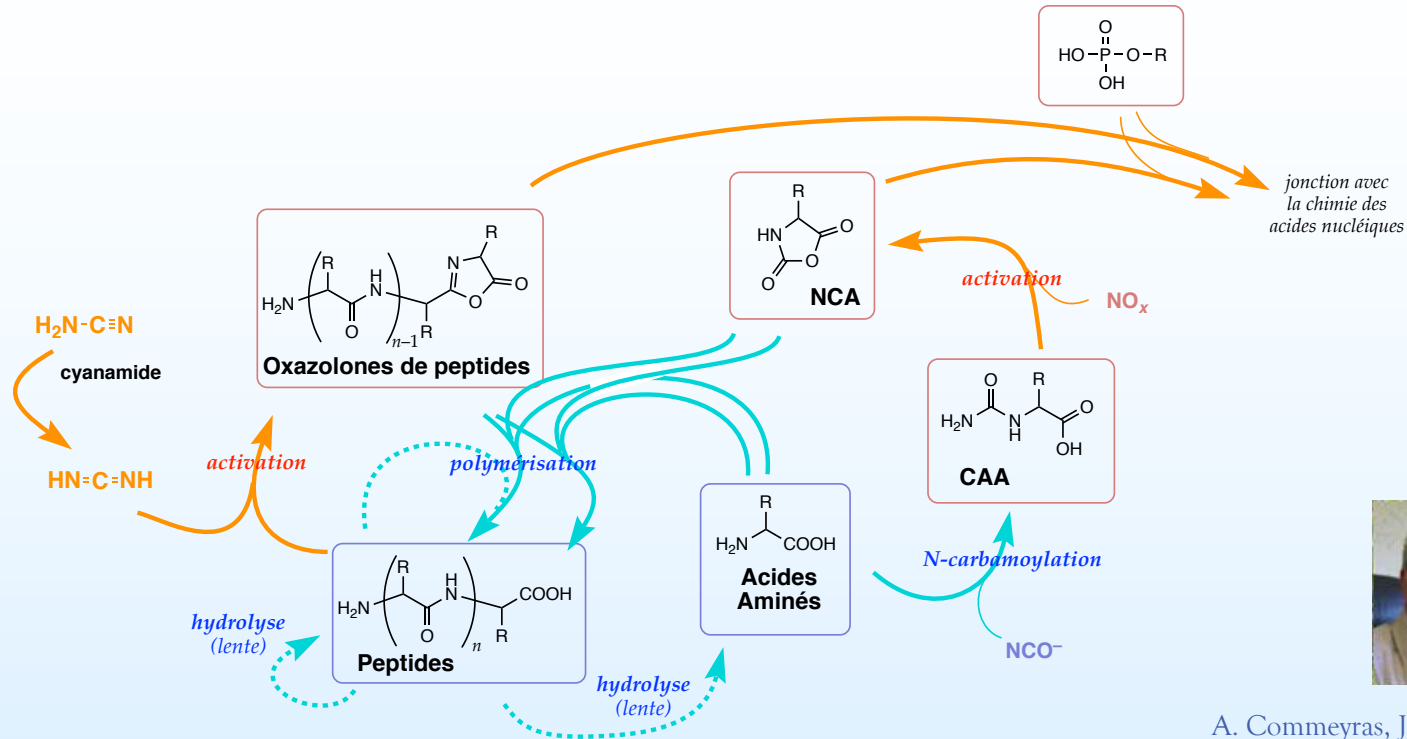


■ Allers-retours entre chimie prébiotique et génie des procédés

- ▷ optimiser des opérations de chimie de base
- ▷ applications industrielles...

Commeyras, et al, années 1970s à 2000s :
“Systèmes de Strecker et apparentés”
collaborations / brevets avec Rhône-Poulenc

Un protométabolisme peptidique issu des systèmes de Strecker



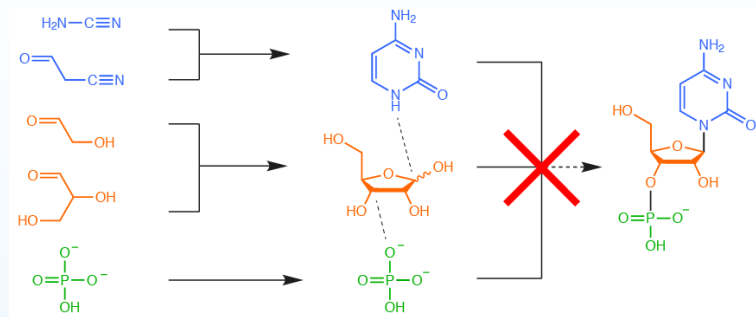
A. Commeyras, J. Taillades, R. Pascal, et al.
scénario de la « Pompe primaire » et extensions, années 2000s à 2010s

La chimie prébiotique *n'est pas forcément* "bioinspirée"

Formation prébiotique des ribonucléotides

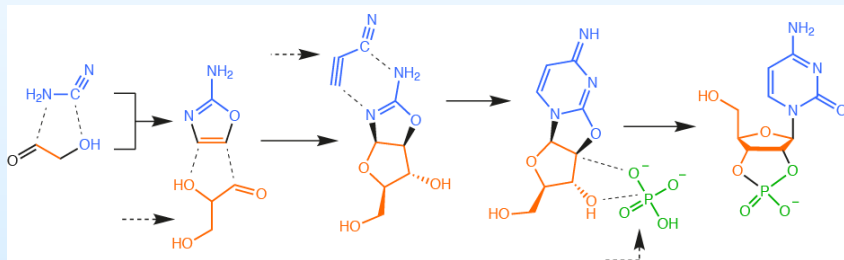
■ 1985 : une formation prébiotique vue comme quasi-impossible

- ▷ ribonucléotide : molécule complexe et fragile
- ▷ tentatives d'approche "biomimétique" : aucune condition (prébiotique) favorable de formation n'a pu être identifiée

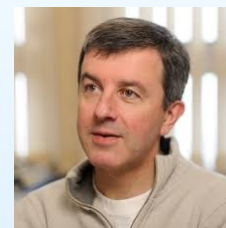


■ 2009 : une avancée majeure

- ▷ après un raisonnement de (rétro)synthèse organique

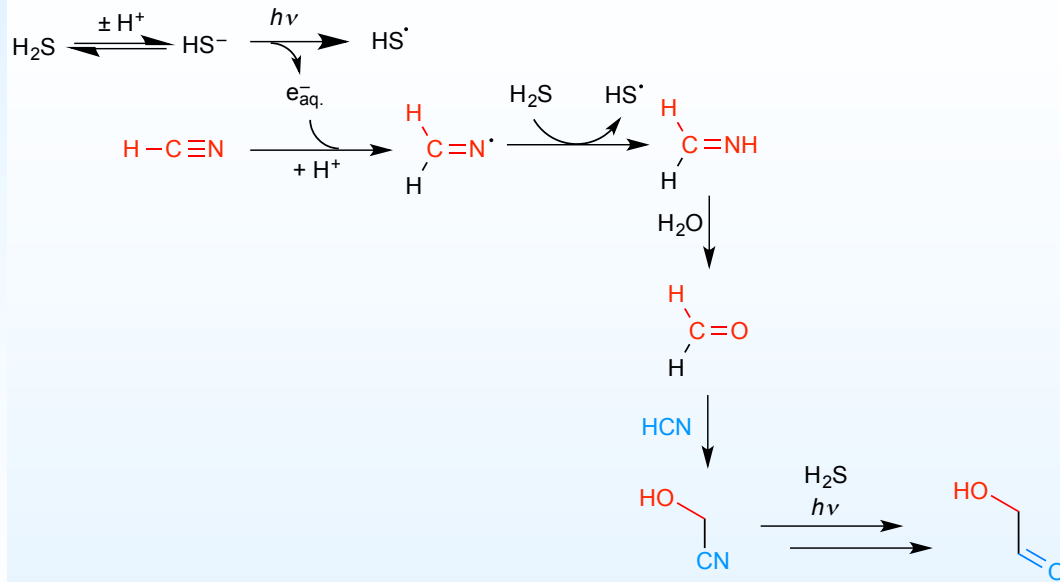


➔ Vers l'ARN...?



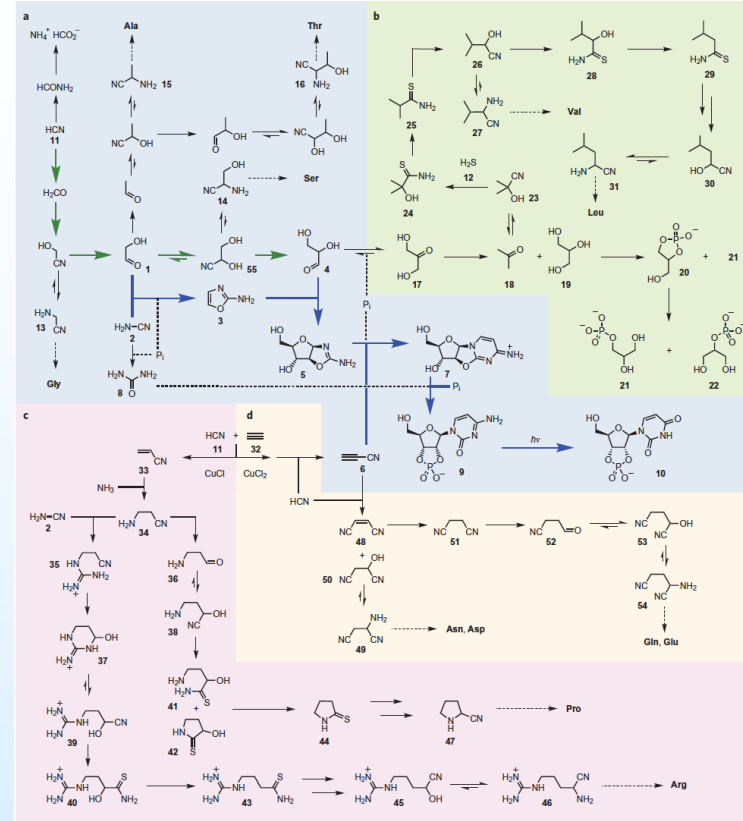
John D. Sutherland, et al.,
Nature 2009 et suivants

Un protométabolisme cyanosulfidique



Common origins of RNA, protein and lipid precursors in a cyanosulfidic protometabolism.

Patel, Sutherland, et al. *Nature Chemistry* 2015, 7, 301-307



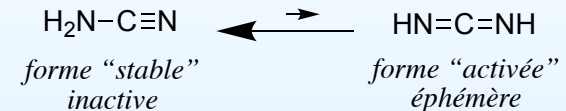
Une question toujours ouverte en chimie prébiotique : identifier des agents d'activation plausibles ?

■ Prérequis pour des agents prébiotiques d'activation chimique

- ▷ forte densité d'énergie libre par unité
- ▷ efficient en milieu aqueux dilué
- ▷ plausible/disponible dans un environnement primitif
- ▷ Sources primaires : $h\nu$ ($\lambda < 800\text{nm}$), composés **très** activés (typiquement liaisons triples)

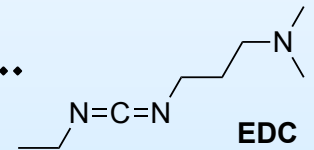
■ Quels intermédiaires vers les systèmes connus ?

- ▷ cyanamide / carbodiimide
- ▷ thiochimie (sulfures, thioesters...)
- ▷ collecte $h\nu$: complexes de métaux (Fe)



■ "Modèles de laboratoire" non prébiotiques utilisés en attendant...

- ▷ ...par facilité ou nécessité expérimentale



*Vers l'émergence du vivant...
...Former les briques ne suffit pas...!*

**Comment penser l'auto-organisation avec la chimie ?
Quelles forces motrices ?**

Biologie synthétique

Une approche **réductionniste** pour comprendre le vivant



Cellule :

Eau

Sels

Lipides

Acides aminés

Nucléotides

.../...

Trouver la bonne combinaison ?

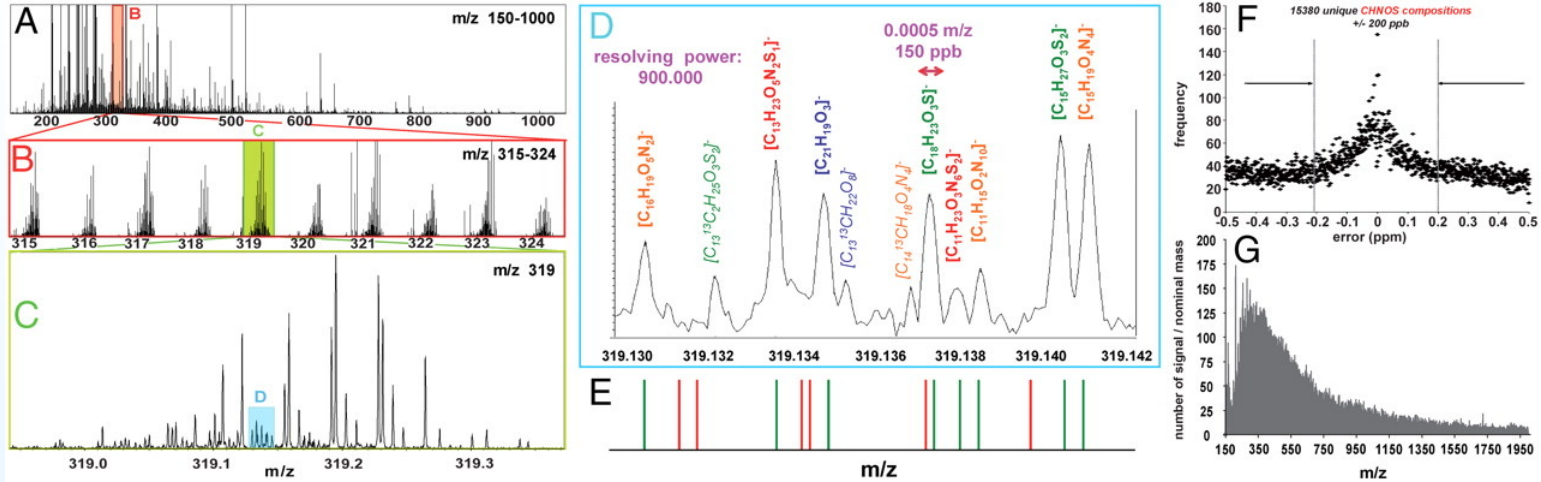
Probabilité d'assemblage spontané
d'une bactérie à partir de ses éléments :

1 / 10^{100 000 000 000}

Beginnings of cellular life, H. J. Morowitz, 1992

...Combiner tous les éléments du vivant
ne permet pas de synthétiser la vie

Chimie prébiotique : la question de la diversité moléculaire



Progressive detailed visualization of the methanolic Murchison extract in the ESI(-) FTICR/MS spectra in the mass ranges (A) 150–1,000 Da, (B) 315–324 Da, (C) 318.9–319.4 Da, and (D) 319.130–319.142 Da with credible elemental formula assignments; ...

Schmitt-Kopplin et al. *PNAS* 2010, 107(7), 2763-2768

Une sélection est nécessaire

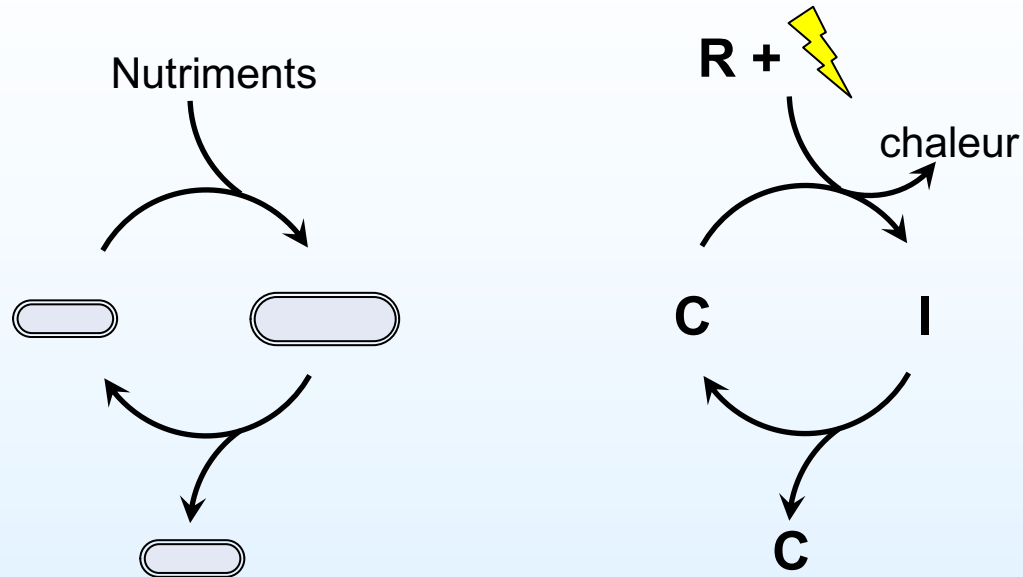
Chimie des systèmes / chimie systémique

- La chimie “traditionnelle” a du mal à appréhender la complexité
 - ▷ plus à l’aise avec des systèmes simples/homogènes, des substances “pures”, des états stables
- Divers aspects de la complexité en chimie :
 - ▷ beaucoup de composants chimiques
 - ▷ des systèmes (très) hétérogènes
 - ▷ hors d’équilibre thermodynamique
 - ▷ réactions couplées (entre elles ou/et à du transport de matière)
 - ▷ organisation/interactions sur plusieurs échelles à la fois (temps / espace)
 - ▷ échanges de matière/énergie avec l’extérieur (système ouvert)
 - ▷ ...phénomènes d’émergence

Une autre approche pour comprendre l'émergence du vivant ?

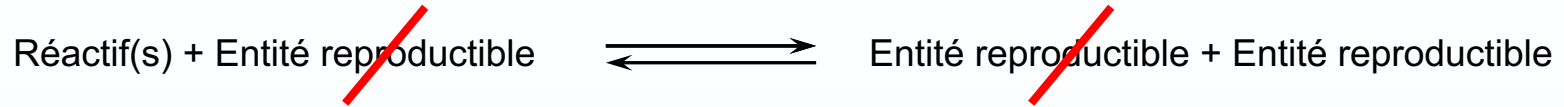
- **Darwin : la biosphère est le résultat de l'évolution :**
 - ▷ Reproduction avec variations
 - ▷ Sélection naturelle
- **Rechercher des analogues chimiques de la reproduction :**
 - ▷ réplication / autocatalyse
 - (laisser provisoirement de côté les voies de formation de la matière organique)
- **Rechercher des analogues chimiques de la sélection naturelle**

L'autocatalyse comme modèle minimal de la reproduction biologique

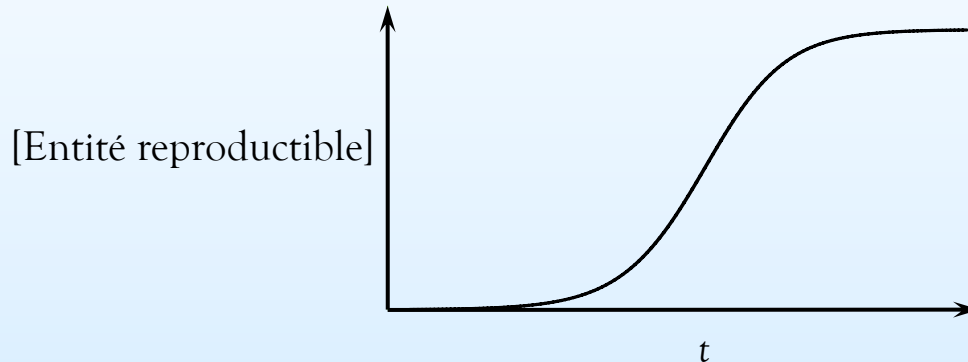


“réplicateur chimique”

Cinétique de la reproduction



$$K = \frac{[\text{Entité reproductible}] \times [\text{Entité reproductible}]}{[\text{Entité reproductible}] \times \Pi([\text{Réactif(s)}])}$$

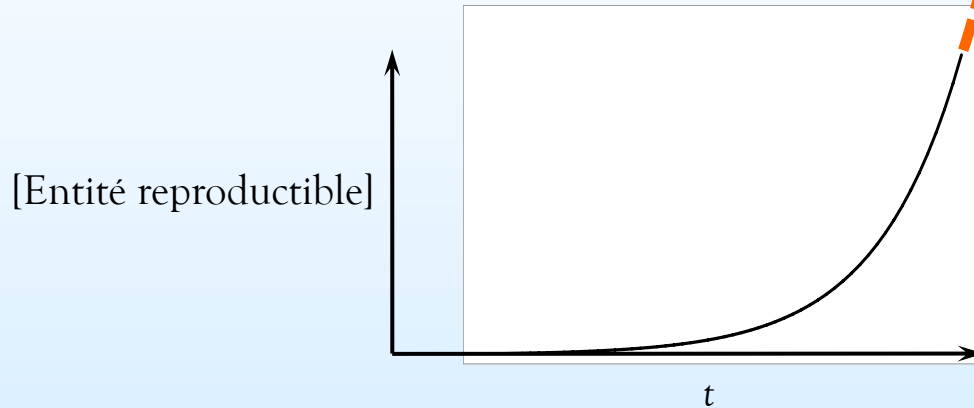


Près de l'équilibre

Pross, Pascal *Open Biology* 2013, 3: 120190
Pascal, Pross, Sutherland *Open Biol.* 2013, 3: 130156

Cinétique de la reproduction

Irréversibilité et croissance exponentielle



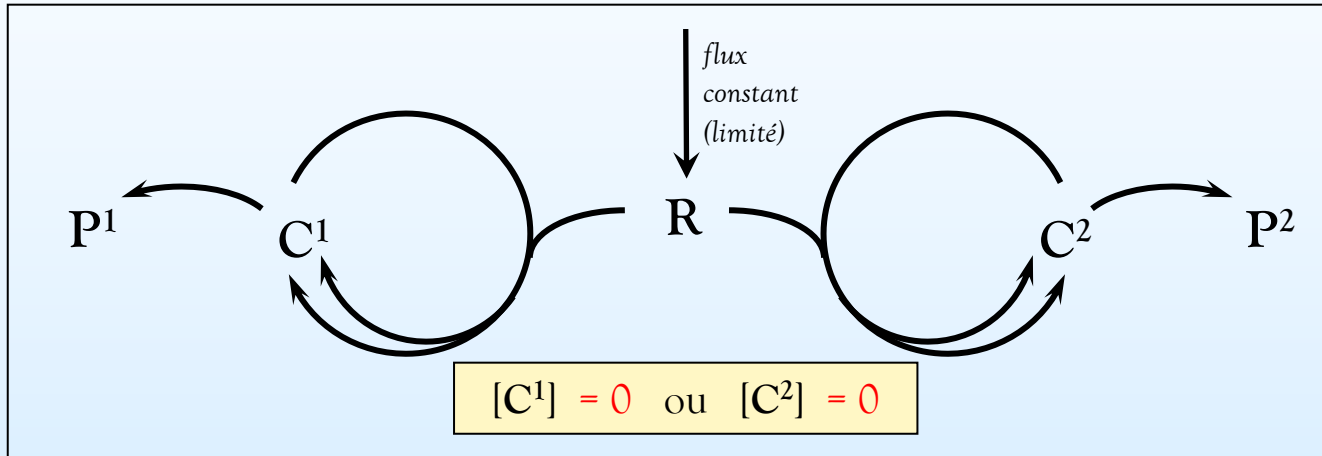
Loin de l'équilibre

L'autocatalyse est capable de manifester un comportement darwinien

■ Croissance exponentielle

- ▷ Si le système reste dans un état éloigné de l'équilibre

■ Question de la sélection



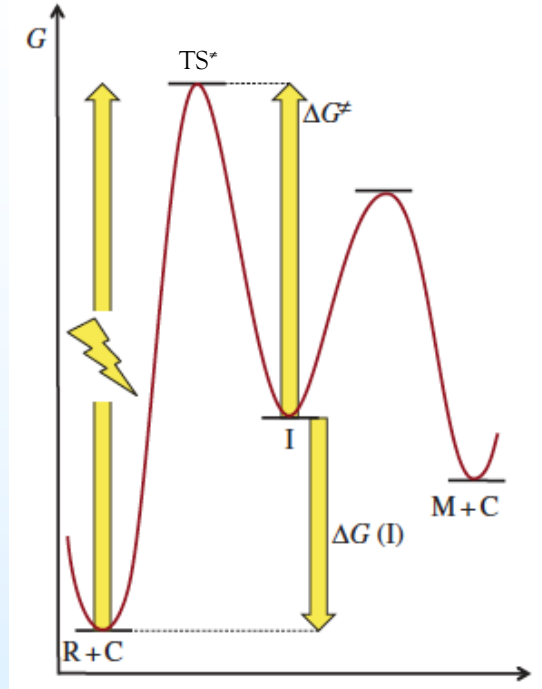
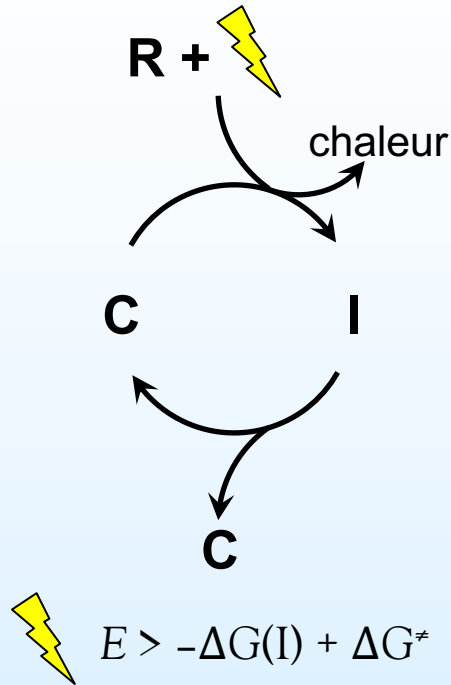
Dynamique
des répliqueurs
chimiques :
*stabilité cinétique
dynamique*

A. Pross; *What is Life?*, Oxford, 2016

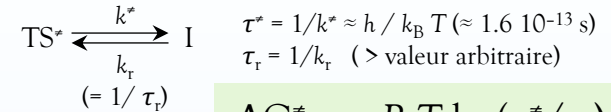


M. Eigen & P. Schuster,
Naturwissenschaften, 1977, 54: 541
S. Lifson, *J. Mol. Evol.* 1997, 44, 1-8

Boucle catalytique : le coût énergétique de l'irréversibilité



Théorie de l'état de transition :



$$\Delta G^\ddagger = -R T \ln (\tau^*/\tau_r)$$

$$\tau_r > \tau_{\text{cycle}}$$

(pour $\tau_{\text{cycle}} \approx 1 \text{ jour}$)

$\Delta G^\ddagger \approx 100 \text{ kJ mol}^{-1}$ à 25°C

$\Delta G(I) \approx -50 \text{ kJ mol}^{-1}$ à 25°C

$E > 150 \text{ kJ mol}^{-1}$ à 25°C

Radiation électromagnétique

$\lambda < 800 \text{ nm}$

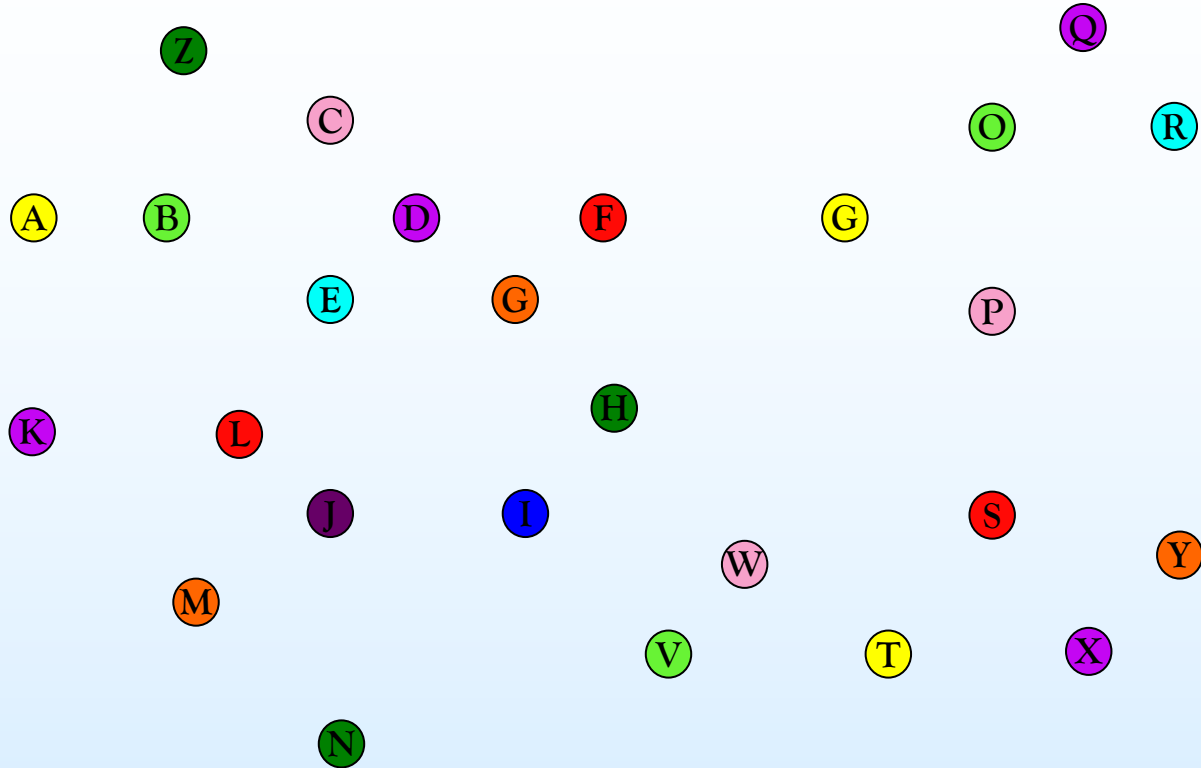
Fraction significative de l'énergie
d'une liaison C–C

Un modèle cinétique simple pour explorer l'émergence du vivant

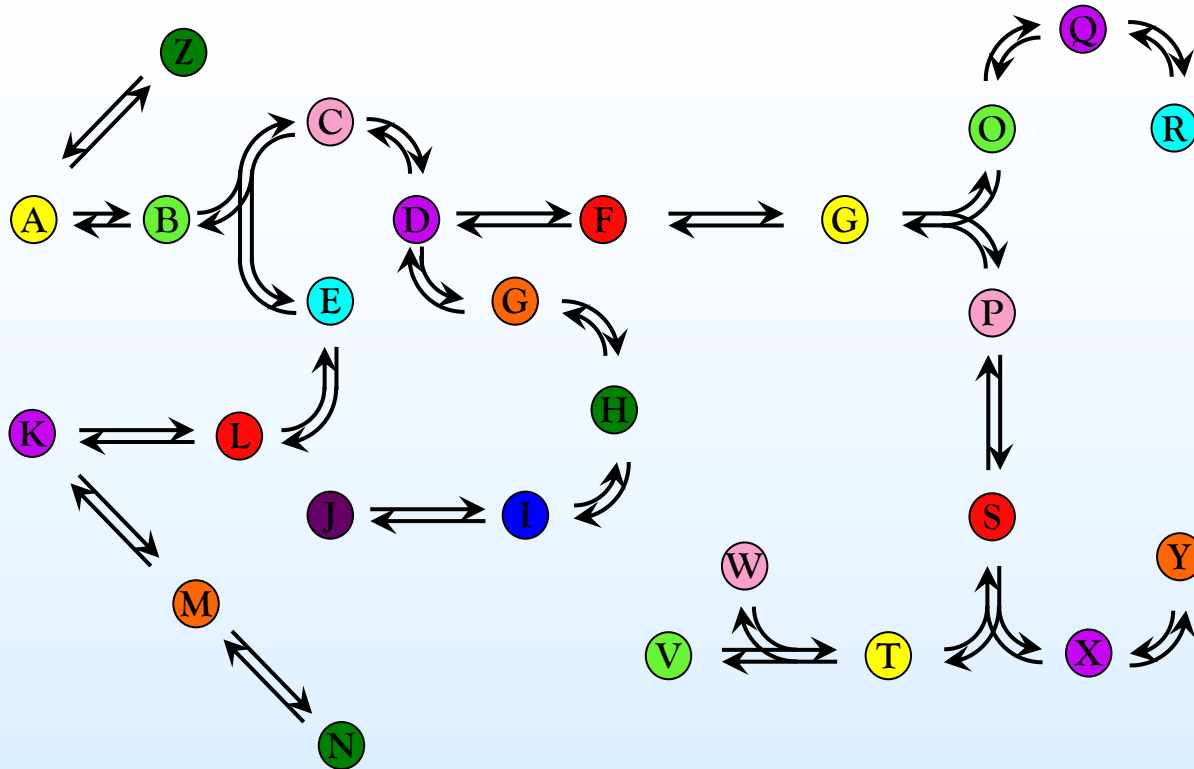
$$E > -\Delta G(I) + \Delta G^\ddagger = \Delta G^\ddagger = -R T \ln (\tau^\ddagger/\tau_r)$$

- Une esquisse des règles gouvernant la possibilité d'émergence du vivant
 - ▷ Émergence ou non de sélection naturelle à partir d'un cycle autocatalytique
 - ▷ Ce qui n'exclut pas l'implication de systèmes plus complexes
- Rendre compte des propriétés essentielles du vivant avec des équations
 - ▷ La vie serait gouvernée par des lois comme tout autre processus physique banal

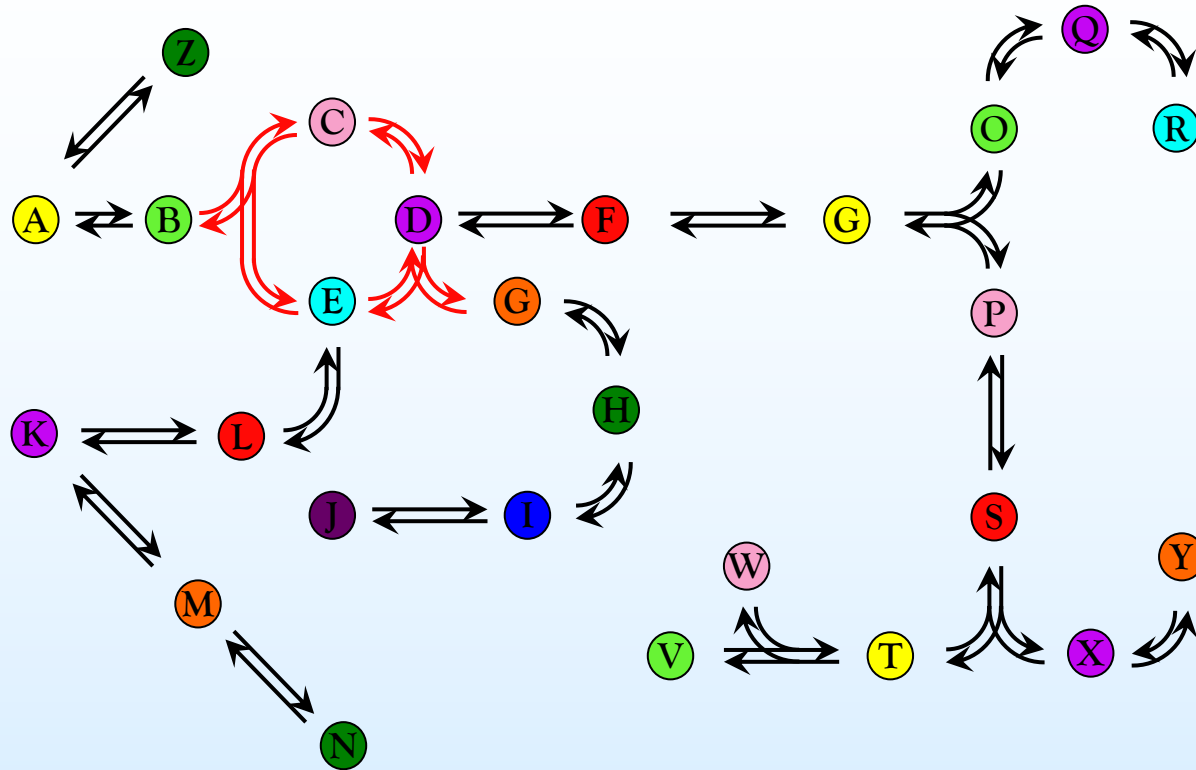
Chimie systémique



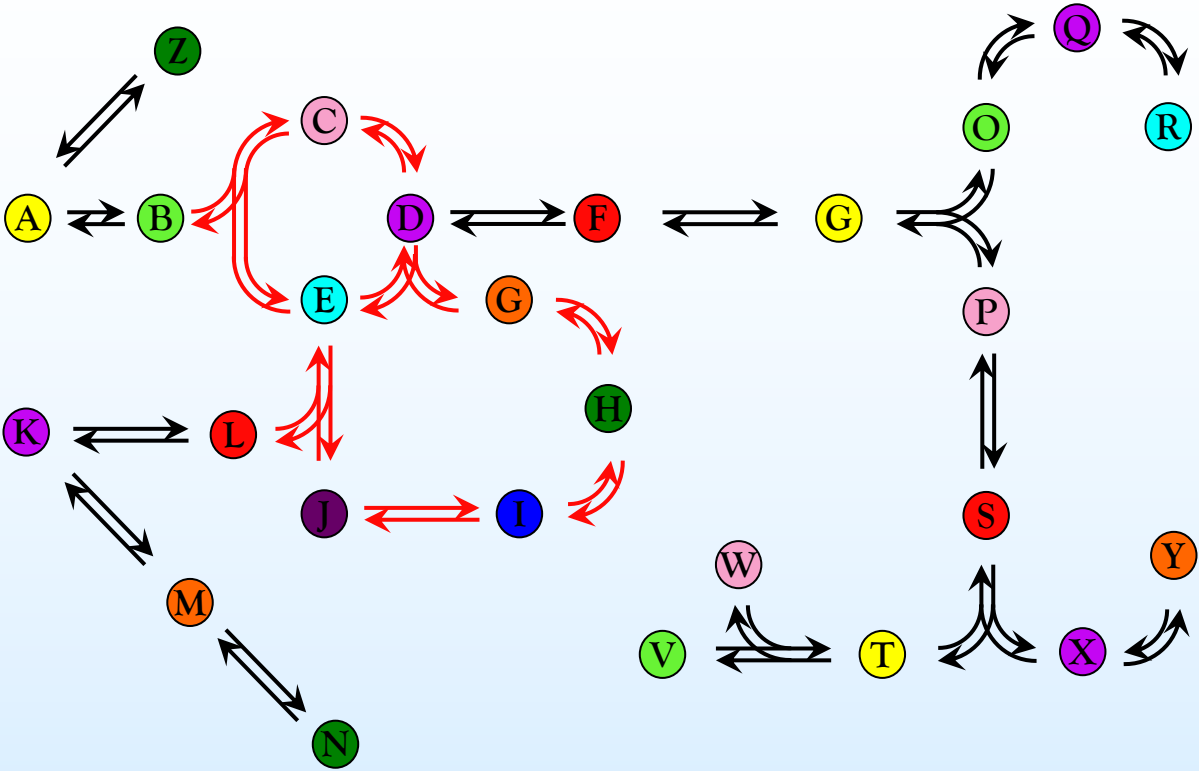
Considérer (toutes) les relations entre les entités



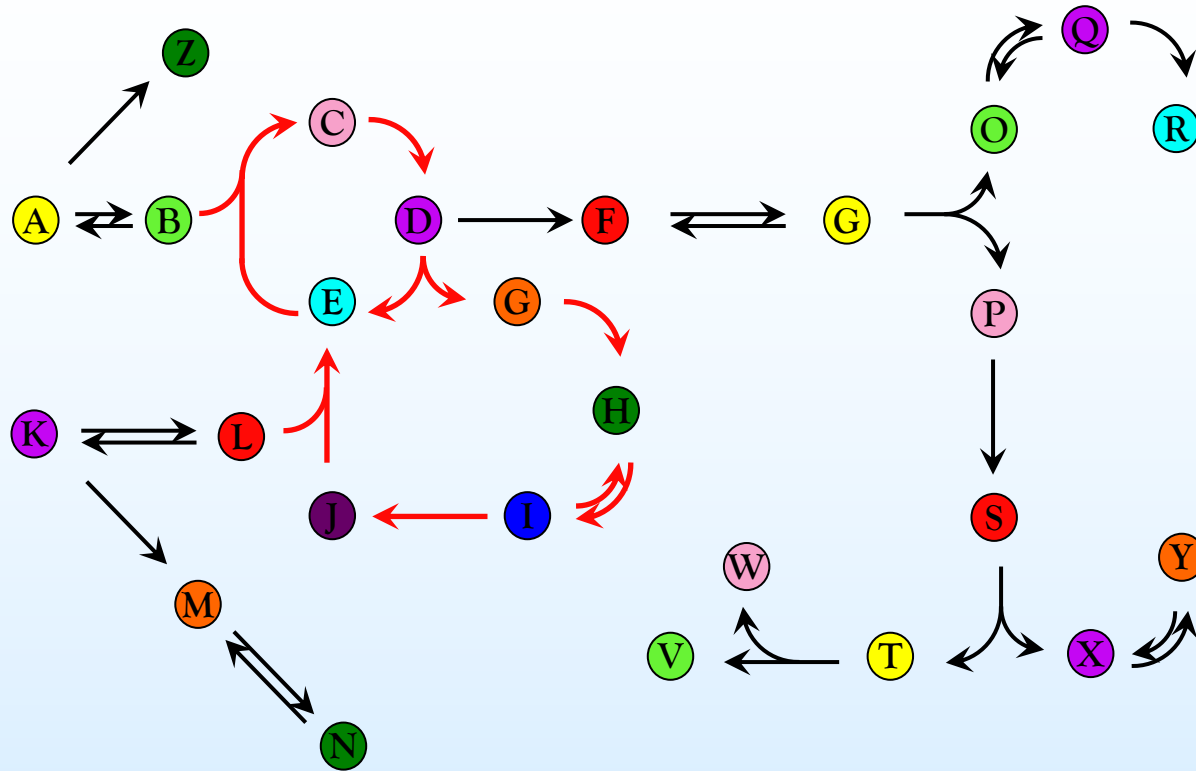
Un cycle réactionnel peut induire une (auto)catalyse



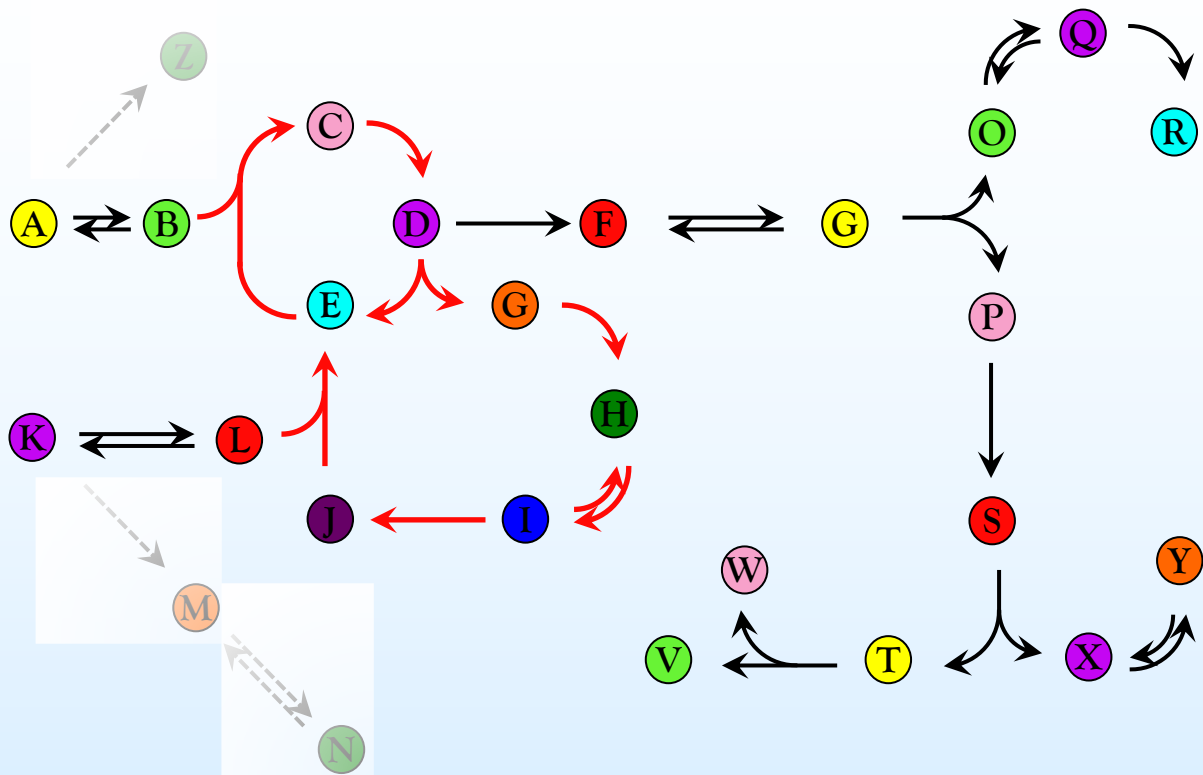
Réseau autocatalytique



Hors-équilibre



Sélection cinétique



Conclusions

- **L'émergence du vivant peut être traitée comme une question scientifique**
 - ▷ Une possibilité raisonnable dans le monde physique
 - ▷ Identifier la/les force(s) chimique(s) capable de conduire à l'(auto)organisation
 - ▷ La recherche doit intégrer les caractéristiques du vivant :
reproduction avec variations, sélection naturelle, irréversibilité
 - ▷ Approche cinétique nécessaire pour rendre compte de la sélection
 - ▷ Utiliser des méthodes expérimentales pour identifier des systèmes autocatalytiques en chimie prébiotique.

Matière organique et auto-organisation

■ Briques organiques

Chimie prébiotique

- ▷ Dans des environnements réducteurs (en présence de H_2 , H_2S , $FeS...$), la matière organique n'est pas forcément loin de l'équilibre.
- ▷ **Pas besoin d'irréversibilité** pour la formation des briques organiques.

■ Auto-organisation / émergence du vivant

Chimie des systèmes

- ▷ Nécessité d'une irréversibilité.
- ▷ **L'auto-organisation doit être couplée à des transformations irréversibles** de transporteurs d'énergie

Remerciements

Robert PASCAL

Auguste COMMEYRAS

Jean-Christophe ROSSI

Grégoire DANGER

John D. SUTHERLAND

Addy PROSS

Merci de votre attention

SIMONS FOUNDATION



AGENCE NATIONALE DE LA RECHERCHE
ANR
ANR-14-CE33-0020
PEPTISYSTEMS 2014-2019